

令和 3 年 6 月 23 日現在

機関番号：24506

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K17928

研究課題名（和文）リフィーディングシンドロームにおけるRFS Indexの確立と栄養療法の開発

研究課題名（英文）Establishment of RFS Index and development of nutrition therapy in refeeding syndrome

研究代表者

田中 更沙（TANAKA, SARASA）

兵庫県立大学・環境人間学部・助教

研究者番号：90733387

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：リフィーディングシンドローム（RFS）は慢性的な低栄養状態にある患者に積極的な栄養補給を開始した時に発症する致死的な代謝異常症である。しかし、詳細なメカニズムは不明であり、積極的な治療・予防法はない。

すでにRFSモデル動物を確立したが、代謝破綻の可能性が高いため、軽度RFSモデル動物を確立し、代謝変動を解析した。その結果、RFS発症時にはインスリンが鍵であり、インスリン分泌にリンが関与する可能性、メタボローム解析からは、いくつかの代謝経路にリンが関与する可能性、また栄養投与方法の違いがRFS発症リスクに関与する可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

リフィーディングシンドローム（RFS）は慢性的な低栄養状態にある患者に積極的な栄養補給を開始した時に発症する致死的な代謝異常症である。臨床現場では超高齢化のためRFS患者は増加しているが、発症メカニズムは不明であり、積極的な治療・予防法はない。

本研究により、RFS発症メカニズムの一部が明らかとなった。特にインスリンとリンが発症リスク因子となる可能性があり、発症予防法の確立に向けた一歩となる可能性がある。さらに、栄養投与方法の違いが代謝を変動させることから、RFS発症予防のための栄養療法の確立が期待される。

研究成果の概要（英文）：Refeeding Syndrome (RFS) is a fatal metabolic disorder that develops when aggressive nutritional supplementation is initiated in chronic malnutrition patients. However, the mechanism is unclear and there is no active treatment and prevention treatment.

Although an RFS model animal has already been established, there is a high possibility of metabolic failure. Then, a mild RFS model animal was established, and was analyzes metabolism. As a result, insulin is the key to the onset of RFS, and phosphorus may be involved in insulin secretion, metabolome analysis shows that phosphorus may be involved in several metabolic pathways, and differences in nutritional administration methods are the risk of developing RFS.

研究分野：臨床栄養学

キーワード：リフィーディングシンドローム 低リン血症 インスリン

1. 研究開始当初の背景

臨床現場での栄養管理にかかわる大きな問題の1つにリフィーディングシンドローム (RFS) がある。これはガンや感染、消化器疾患、消化管系の手術などで長期かつ高度のエネルギー摂取不足である患者に高カロリー輸液や経腸栄養を再開 (リフィーディング) させたときに発生する重篤な病態である。超高齢化した日本では誤嚥性肺炎などのため長期に低栄養状態となっている患者が増加しており、RFS の発症も急増している。また、成人がん患者がした時にその約25%で RFS が発症しているとの報告もある。RFS は心不全や不整脈、呼吸不全、心停止などの致命的合併症を引き起こされるため、発症予防と有効な治療法が重要である。しかし、今のところ有効な治療法はなく、低栄養状態の患者に栄養を再開する時、急激に栄養を投与せず、目標の摂取エネルギー量まで投与量をゆっくりと段階的に増やし、発症を予防するしかない。有効な治療法と予防法の開発には RFS 発症に関わる分子レベルでの詳細なメカニズム解明が重要である。しかし、これまで RFS のモデル動物は存在しなかった。そのため RFS の発症機構や治療法にかかわる研究は進んでおらず、発症しやすい低栄養状態や栄養療法の再開時の栄養投与方法については不明な点が多いままである。

RFSを発症した患者では**低リン血症**が必ずみられるので、RFSの発症機構にはリンを中心とするミネラル代謝異常があるとする仮説がある。従ってリン代謝からRFSに光を当てるとその分子機構が明らかに出来る可能性が高い。生体におけるリンの調節臓器としては、リンの吸収を担う腸管、再吸収を行う腎臓、貯蔵臓器である骨があげられる。正常時にはこれらの臓器の相互作用により、リン代謝の恒常性を維持されている。低栄養状態において急激にブドウ糖が血液中に流入すると大量のインスリンが分泌される。そのため肝臓や筋肉でのリンの需要が高まり、血中からリンを取り込み利用されるため低リン血症を引き起こし、致命的なRFSが発症すると考えられている。RFSの発症機構の解明には**低リン血症を呈するRFSモデル動物を作製し、肝臓や筋肉でのリン代謝異常およびリン代謝と糖代謝の相互作用を明らかにする必要がある。**

2. 研究の目的

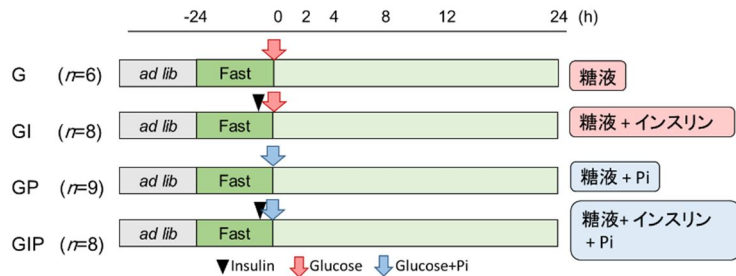
慢性的な栄養不良状態が続いている患者に積極的な栄養補給を開始することで発症するRFSは致命的な代謝異常症である。しかし、その予防と治療の基礎となるRFS発症の分子機構は明らかでない。そのため有効な治療法も確立されていない。そこで本研究ではその発症機構を解明するため、我々が作製に成功したRFSモデル動物を用い、発症時の糖代謝とリン代謝の相互作用および発症機構を解明する。さらにRFSの発症予測および予防のため、新規にリフィーディングシンドローム発症指標 (RFS Index) を確立する。これにより発症リスクの高い患者の特定、発症危険度のモニタリングが可能になり、早期の予防・治療を行うことが可能になる。このようにRFSの分子機構を明らかにし、発症予防としてRFS Indexの確立が本研究の目標であり、さらに臨床における本疾患の栄養学的予防法・治療法の開発を目指す。

3. 研究の方法

軽度 RFS モデル動物を用いた解析

今までに用いた RFS モデル動物は極度の状態であり、代謝破綻が考えられたため新たに軽度 RFS モデル動物を作製した。軽度 RFS モデル動物は、7 週齢 SD 系雄性ラットを 24 時間絶食させ、その後グルコース溶液を単回投与することで RFS を誘導した。また RFS 発症のカギである

インスリン、RFS 発症予防としてリンも同時投与した(右図)。リフィーディング時に採血を行い、血中濃度を測定した。また、血中濃度で代謝変動がみられた再摂食後 2 時間、24 時間後において解剖し、肝臓を採取し、糖代謝・ミネラル代謝およびメタボローム解析を行った。さらに、再摂食時の栄養投与方法の違いがエネルギー代謝に及ぼす影響を解析するため、栄養投与方法を経管栄養または経腸栄養法で投与し、再摂食後の呼気ガスを測定した。以上から RFS 発症時のリン、インスリン投与が全身の代謝変動に与える影響を網羅的に解析した。



7 weeks SD rats (male)
 糖液: 経口投与 (10 g/kg)
 リン(Pi): 経口投与 (90 mg/kg)
 インスリン: 腹腔内投与 (0.75 U/kg)
 採血: 0, 2, 4, 8, 12, 24 h で尾部採血

4. 研究成果

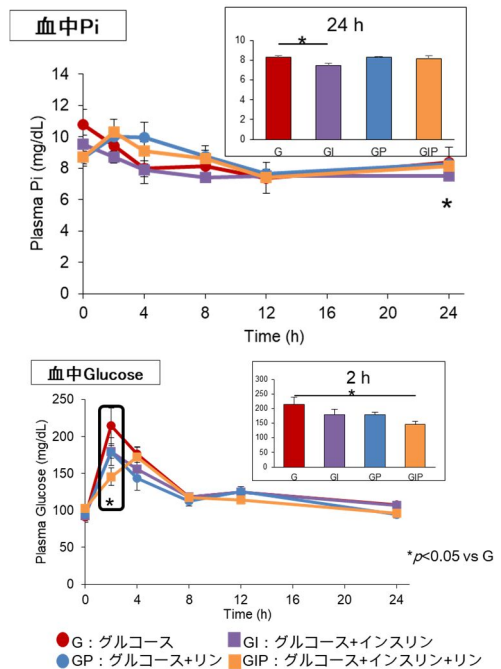
(1) 軽度 RFS モデル動物の確立

従来の RFS モデル動物より軽度で代謝破綻のないモデルとして、カテーテル留置手術を行わず、絶食期間を 24 時間と短縮し、再摂食も単回投与とした軽度 RFS モデル動物を作製した。

(2) 軽度 RFS モデル動物における血中グルコースおよびリン濃度の経時的変化

血中リン濃度では、投与後 24h において、インスリン投与で血中リン濃度が低下したことから軽度 RFS モデルとした。さらに、リン投与により低リン血症予防効果が示された。(右図)

また血中グルコース濃度は、2h をピークに上昇したが、興味深いことにインスリンとリンの投与により血糖値の上昇が抑制されたことから、リンが糖代謝に関与する可能性が示唆された。(右図)



(3) RFS 発症時における糖・リン代謝の相互作用

糖・リン代謝の相互作用を解明するため、軽度 RFS モデル動物における再摂食時のインスリン量を測定した結果、リン投与によりインスリン量の増加が示された。

メカニズムの一つとして腸管から分泌され膵臓インスリン分泌を促進する GLP-1 血中濃度を測定したが、有意な差は認められなかった。そのため、リンが直接的に膵臓インスリン分泌を促進する可能性について細胞を用いて検討したところ、リンによるインスリン分泌促進作用が認められた。(論文投稿準備中)

(4) 軽度 RFS モデル動物における肝臓メタボローム解析

血中濃度経時変化から、再摂食後 2 時間で糖代謝、24 時間でリン代謝が変動する可能性があることから、再摂食後 2 時間および 24 時間において、代謝の要である肝臓メタボローム解析を

行った。その結果、時間、再摂食時のリン投与の有無によりプロファイルが異なり、エネルギー代謝、NAD 代謝、尿酸代謝など多くの代謝変動が明らかとなった。(論文投稿準備中)

(5) RFS 発症時の栄養投与方法の違いが代謝変動に及ぼす影響

RFS 発症時の栄養投与方法については、経管栄養に比して経腸栄養が吸収を穏やかにすることで発症予防が可能であると言われているが、詳細については研究されていない。そのため、軽度 RFS モデル動物の再摂食時の糖・リン投与を経管栄養(腹腔内投与)または経腸栄養(ゾンデ投与)を用いて、呼気ガスを測定し代謝変動を解析した。その結果、糖・リン投与下では経管栄養において再摂食後 1 ~ 3 時間で呼吸商の急激な上昇、つまり代謝変動が確認されたため、生体においてストレスが大きいことが示唆された。現在、栄養投与方法の違いが糖代謝関連酵素に与える影響を解析中であり、明らかとなれば論文投稿予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 田中更沙、本玉紗友香、尾田桃子、河村弘美、井元夢乃、浦田侑里、谷真理子、坂上元祥、伊藤美紀子
2. 発表標題 軽度リフィーディングシンドロームにおけるリン・糖代謝への影響
3. 学会等名 第73回 日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中更沙、本玉紗友香、尾田桃子、河村弘美、谷真理子、坂上元祥、伊藤美紀子
2. 発表標題 リフィーディング時におけるインスリン分泌能にリンが及ぼす影響
3. 学会等名 第23回日本病態栄養学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中更沙、河村弘美、上波友理、井元夢乃、浦田侑里、谷真理子、石谷翠里、森井沙衣子、坂上元祥、伊藤美紀子
2. 発表標題 低リン血症を呈するリフィーディングシンドロームモデルラットの構築
3. 学会等名 第72回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田中更沙、緒方茉衣、博多涼、谷真理子、坂上元祥、伊藤美紀子
2. 発表標題 軽度リフィーディングの肝臓における網羅的代謝変動解析
3. 学会等名 第74回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中更沙、博多涼、多田恭歌、藤川晴奈、坂上元祥、伊藤美紀子
2. 発表標題 リフィーディングシンドロームモデル動物における栄養投与法が代謝変動に及ぼす影響
3. 学会等名 第59回 日本栄養・食糧学会 近畿支部大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	坂上 元祥元祥 (SAKAUE Motoyoshi) (20283913)	兵庫県立大学・環境人間学部・教授 (24506)	
研究協力者	伊藤 美紀子 (ITOHI Mikiko) (50314852)	兵庫県立大学・環境人間学部・教授 (24506)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------